

ALKOHOLISCHE MYOPATHIE

Max Pellkofer

—
1980

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548319_0010

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Dircktor: Professor Dr. A. Schrader

Alkoholische Myopathie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von Max Pellkofer
aus Bernried

München 1980

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. F. LÁHODA
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. SCHRADER
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6.11.1980



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Übersicht alkoholbedingter Gesundheitsschäden	3
III. Das Spektrum alkoholabhängiger Skelettmuskelschäden	7
1. Klinische Betrachtung	7
1.1. Akute alkoholische Myopathie	
1.2. Subakute alkoholische Myopathie	
1.3. Chronische alkoholische Myopathie	
1.4. Asymptomatische alkoholische Myopathie	
2. Biochemische Befunde	16
2.1. Muskelenzyme	
2.2. Myoglobininurie	
3. Elektrophysiologische Befunde	19
4. Histologische Befunde	20
4.1. Bei der akuten alkoholischen Myopathie	
4.2. Bei der chronischen alkoholischen Myopathie	
IV. Pathomechanismus alkoholbedingter Muskelschäden	22
1. Pharmakologische Aspekte	
2. Experimentelle Ergebnisse	

V.	Diskussion	26
VI.	Zusammenfassung	33
	Literaturverzeichnis	34
	Lebenslauf	43

I. E I N L E I T U N G

Die weltweite Zunahme des Alkoholkonsums während der letzten dreißig Jahre bedingte neben der wachsenden sozialen Problematik des Alkoholismus eine Häufung äthanolbedingter Gesundheitsschäden. Nach Mitteilungen der "Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren" hat sich der Alkoholverbrauch in der Bundesrepublik Deutschland seit 1950 vervierfacht. Ging man noch 1970 von circa 600.000 Alkoholikern aus, so rechnet man inzwischen mit 1.500.000. Die Gesundheitsbehörde der USA geht davon aus, daß ungefähr neun Millionen US-Bürger (entspricht 7% der erwachsenen Bevölkerung) Alkoholabusus betreiben. Dabei ist die gewiss erhebliche Dunkelziffer noch nicht berücksichtigt.

Nach einer Definition der WHO versteht man unter Alkoholikern "exzessive Trinker, deren Abhängigkeit vom Alkohol einen solchen Grad erreicht hat, daß sie geistige Störungen und Konflikte in ihrer körperlichen und geistigen Gesundheit, ihren mitmenschlichen Beziehungen, ihren sozialen und wirtschaftlichen Funktionen aufweisen, oder sie zeigen Prodrome einer solchen Entwicklung. Daher brauchen sie Behandlung."

Eine vielleicht treffendere Definition stammt von Bleuler: (4)

"Wen der Trunk körperlich, psychisch sowie in seiner sozialen Stellung deutlich geschädigt hat, wird als Alkoholiker bezeichnet."

Der steigende Alkoholismus ist an der Zunahme der damit verbundenen körperlichen Schäden abzulesen.

Hallen (15) hat an neurologischen Komplikationen eine Häufung des Delirium tremens sowie der früher so

seltenen Encephalopathia hämorrhagica superior Wernicke hervorgehoben. Die alkoholbedingte Polyneuropathie machte nach Neundörfer (40) immerhin 33% aller Neuropathien aus. Worden (63) fand bei der Hälfte der zur Ausnüchterung aufgenommenen chronischen Alkoholiker elektromyographisch Zeichen der chronischen Denervierung sowie verlängerte Latenzen.

Seltenere und damit kaum bekannte alkoholbedingte Schäden betreffen den Skelettmuskel. Die Erstbeschreibungen (1955 berichtete Hed über die akute alkoholische Myopathie, 1964 Ekblom über die chronische Form) entstammen einer Zeit, in der mit steigendem Wohlstand auch der Alkoholkonsum anwuchs. Die Muskelschädigungen wurden fast ausschließlich bei ganz exzessiven Trinkern beobachtet.

Aufschluß über die prozentuale Häufigkeit von Personen , die mehr als 150 ccm reinen Alkohol täglich zu sich nehmen, gibt die folgende Tabelle von Solms (57). Die Zahlen beziehen sich auf je 100.000 Einwohner ab dem 15. Lebensjahr.

	1960	1970
Frankreich	11,267	9,050
Italien	6,435	7,390
Spanien	3,213	5,350
Luxemburg	4,160	5,000
BRD	2,619	4,820
Portugal	4,484	4,690
USSR	2,682	4,290
Österreich	2,802	3,690
Belgien	3,078	3,650

	1960	1970
Ungarn	2,304	3,630
DDR	1,776	2,760
USA	2,016	2,690
Jugoslawien	1,944	2,680
Dänemark	1,448	2,470
England	1,673	2,130
Schweden	1,368	1,990
Polen	1,456	1,870
Niederlande	872	1,870
Irland	1,148	1,830
Finnland	882	1,500
Norwegen	812	1,150

II. Übersicht alkoholbedingter Gesundheitsschäden

Chronischer Alkoholabusus führt in 50 - 92% zu gastro-intestinalen Symptomen unterschiedlicher Ausprägung (3, 31, 37).

Morgendliche Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust, oberflächliche, später erosive Gastritis, peptische Magen- bzw. Duodenalulcera sind bei Alkoholikern häufig. Viele Alkoholiker entwickeln eine Fettleber, 8% der chronischen Alkoholiker eine Leberzirrhose (20, 61). Nach Solms (57) sind 80% der Leberzirrhosen äthylischer Genese. Häufig ist auch eine Beteiligung der Bauchspeicheldrüse mit einer im ungünstigsten Fall hämorrhagischen Pankreatitis (20, 61). Seltener ist das sogenannte Mallory-Weiss-Syndrom.

Die gastrointestinalen Funktionsstörungen spielen nach Ansicht vieler Autoren eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen neurologischer sowie neuropsychiatrischer Krankheitsbilder des Alkoholikers. (3,5,15,16,20,25, 27, 37, 40).

Eine von Victor(61) vorgeschlagene Einteilung der alkoholbedingten Schäden am Nervensystem legt als Einteilungsprinzip die verschiedenen Mechanismen zugrunde, welche bei der Entstehung der einzelnen alkoholabhängigen neuropsychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielen.

1. Alkoholintoxikation: Trunkenheit, Koma, Erregungszustand.
2. Abstinenz- bzw. Entzugssyndrome: Tremor, Halluzinationen, cerebrale Krampfanfälle, Delirium tremens.

3.

Als Folge des Alkoholismus auftretende stoffwechselbedingte Schäden am Nervensystem :

- a) Wernicke-Korsakoff-Syndrom
- b) Polyneuropathie
- c) Opticusneuritis (Tabak-Alkohol-Amblyopie)
- d) Pellagra

4. Erkrankungen unklarer Pathogenese

- a) Kleinhirnatrophie
- b) Marchiafava-Bignami-Krankheit
- c) Pontine Myelinolyse
- d) Hirnatrophie
- e) Cardiomyopathie und Myopathie
- f) Fötales Alkoholsyndrom

5. Neurologische Störungen als Folge der alkoholischen Leberzirrhose

- a) Hepatisches Koma
- b) Chronische hepato-cerebrale Degeneration

Die unter Gruppe 1 genannten Symptome der Alkoholintoxikation erklären sich aus der hypnotischen bzw. narkotischen Wirkung des Äthanols. Wie auch bei anderen Narkosemitteln, z.B. Äther ist diese Wirkung dosisabhängig.

Die in der 2. Gruppe genannten Symptome werden ausgelöst durch Alkoholentzug bei vorbestehendem Abusus. Pathogenetisch sind sie demnach völlig anders einzuordnen als die Alkoholintoxikation, da ja Delirium tremens etc. bei niedrigem bzw. fehlendem Alkoholspiegel auftreten und durch Zufuhr von Alkohol aufgehoben werden. Der Pathomechanismus ist noch unklar, diskutiert werden Störungen im Magnesium- und Säure- Basenstoffwechsel.

Für die Genese der unter Gruppe 3 aufgeführten Krankheitsbilder sind im weitesten Sinne die Ernährungs- und Stoffwechselstörungen des chronischen Alkoholikers maßgebend. Hier sind die schon erwähnten Leber-, Pankreas- und gastro-intestinalen Fehlfunktionen des Alkoholikers wichtig. Die dabei auftretende Maldigestion bzw. Malabsorption tragen in Verbindung mit der durch Äthanol lokal an der Dünndarmschleimhaut bewirkten Resorptionsstörung für Glukose, Aminosäuren, Vitamin-B-12 und Folsäure zu einem Defizit an Bau- und Betriebsstoffen bei, was sich insbesondere am Nervensystem bemerkbar macht. (3, 15, 20, 61)

Von ganz entscheidender Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die einseitige Ernährung vieler Alkoholiker, die oft mehr als 50% des Grundumsatzes durch Äthanol decken. Es kann dabei, wie auch bei der reinen Kohlenhydrat-Ernährung, zu einem Mangel an Vitamin-B-1 (Thiamin, Aneurin) kommen.

Vitamin-B-1 ist in phosphorylierter Form das Koenzym der Carboxylase und wird bei der Verstoffwechslung sowohl von Kohlenhydraten als auch von Äthylalkohol verbraucht. Der tägliche Bedarf an Thiamin beträgt normalerweise 1 bis 2 mg , bei Kohlenhydraternährung bzw. beim chronischen Alkoholiker liegt er sicherlich höher. (27)

Die ätiologische Bedeutung des Thiamin-Mangels bei der Encephalopathia haemorrhagica superior Wernicke wird allgemein anerkannt.

Die Pathogenese der alkoholischen Polyneuropathie ist multifaktoriell. Der Vitamin-B-1-Mangel spielt sicherlich eine wichtige Rolle, 80% der Patienten mit einer Wernicke-Encephalopathie haben gleichzeitig eine Polyneuropathie. Sowohl klinische als auch experimentelle Beobachtungen deuten darauf hin, daß neben Thiamin-Mangel auch ein Defizit an anderen Vitaminen wie Nikotinamid, Pantothensäure, Pyridoxin , Folsäure sowie Vitamin-B-12 als krankheitsauslösend in Frage kommt. Mangelzustände an Vitamin-B-12 , Folsäure, Pyridoxin sowie Nikotinamid (letzteres bei der Pellagra-Neuropathie) können jeweils für sich alleine polyneuropathische Krankheitsbilder bedingen. (15, 40, 59, 61)

Zu den ätiologisch bislang nicht erklärten alkoholabhängigen Erkrankungen (Gruppe 4) gehört die Schädigung des Skelettmuskels, worauf im folgenden Abschnitt näher eingegangen wird.

III. Das Spektrum der alkoholbedingten Skelettmuskelaaffektionen.

Bereits 1849 hat der schwedische Arzt Magnus Huss (19) in seiner Monographie "Alcoholicus chronicus" auf das Vorkommen von Muskelschwäche beim Alkoholiker aufmerksam gemacht. Bis 1955 gibt es zu diesem Thema keine klinischen Veröffentlichungen. Erstmals haben Hed und Mitarbeiter (16) über mehrere Patienten mit akut aufgetretenen Muskelschmerzen berichtet und einen Zusammenhang mit dem chronischen Alkoholabusus unterstellt. Weitere Kasuistiken dieses akuten Krankheitsbild betreffend wurden später von Fahlgren (11), Ekblom (8), Valaitis (60), Schnack (53), Lynch (32), O'Brien (42), Perkoff (43), Pittman (46) und Curran (6) vorgelegt.

Über eine bei Alkoholikern auftretende chronische Muskelschwäche mit Atrophie berichtete erstmals Ekblom (1964).

Ekblom (1964) hat auch als Erster eine brauchbare Einteilung der alkoholabhängigen Muskelschädigungen gegeben, die später von Curran (1972) vervollständigt wurde. (6, 8).

- A. Akute alkoholische Myopathie
- B. Subakute alkoholische Myopathie
- C. Chronische alkoholische Myopathie
- D. Asymptomatische alkoholische Myopathie

1. Klinische Betrachtung

1.1. Akute alkoholische Myopathie

Bei diesen Patienten handelt es sich durchweg um exzessive chronische Trinker, oft über viele Jahre hinweg. Nicht selten waren diese Patienten bereits früher wegen anderer alkoholischer Komplikationen wie Delirium tremens, Alkoholpsychose, cerebrale Anfälle oder Lebererkrankungen in ärztlicher Behandlung. Die akuten Muskelsymptome traten immer nach einem besonders schweren Rausch oder einer langen Trinkperiode auf. Während der alkoholfreien Intervalle hatte keiner der Patienten jemals diese akute Symptomatik.

Die Erkrankung setzt oft plötzlich (die Patienten erwachen davon häufig aus ihrem Alkoholrausch) mit heftigsten Schmerzen in den betroffenen Muskeln ein, nicht immer symmetrisch werden bevorzugt die Wade, häufig Oberschenkel, Gesäß, aber auch die Muskeln der oberen Extremität sowie in zwei Fällen auch der Musculus rectus abdominis befallen. Da jede Bewegung wegen der heftigen Schmerzen vermieden wird, können die Patienten zum Teil nicht mehr aufstehen, sind also durch ihre Krankheit invalidisiert. Sie klagen über eine ganz ausgeprägte Berührungsempfindlichkeit der entsprechenden Muskelpartien, selbst die Berührung durch die Bettdecke wird oft nicht toleriert. Nicht selten berichten die Kranken über roten oder braunen Urin.

Untersuchungsbefunde: Die befallenen Muskeln sind extrem berührungs- und druckschmerzhaft, geschwollen, man findet häufig ein subkutanes Ödem, die Haut darüber ist gespannt und kann eine Marmorierung oder Rötung aufweisen. Die Muskeln sind dabei nicht paretisch, die Bewegungseinschränkungen resultieren aus der schmerzbedingten Schonhaltung. Die Muskeleigenreflexe sind in aller Regel erhalten. Störungen der Oberflächen- oder Tiefensensibilität liegen meistens nicht vor.

Insbesondere bei asymmetrischem Befall kann das klinische Bild dem einer tiefen Venenthrombose entsprechen und wurde nur zu oft damit verwechselt. Die dann angefertigten Phlebogramme waren naturgemäß negativ, mehrfach wurde eine Anticoagulantien-Behandlung initiiert (11,16,53, 60). Wegen der in einigen Fällen gleichzeitig bestehenden Hautrötung wurde mehrfach die Diagnose einer Dermatomyositis gestellt. Fälschlicherweise wurde bei einem Patienten eine Claudicatio intermittens diagnostiziert (55).

Andere Organbefunde

Vom Lokalbefund abgesehen bieten die Patienten häufig ein schweres Krankheitsbild. Eine das Schicksal der Erkrankten bestimmende Komplikation stellt das akute Nierenversagen dar, das sich in der Regel ein bis zwei Tage nach Eintritt der Muskelschmerzen einstellt. Ein Überblick über neunundzwanzig Kasuistiken von akuter alkoholischer Myopathie zeigt, daß es insgesamt zehnmal zu einer solchen akuten Nierenfunktionsstörung gekommen war, an deren Folgen drei Patienten verstarben. Mit einer Ausnahme (16) konnte bei allen niereenerkrankten Patienten Myoglobin im Urin nachgewiesen werden (6,7,9, 10, 11, 16, 17, 43, 46, 55). In typischer Weise kam es in den genannten Fällen zu einer Anurie mit Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, von Natrium und Kalium bis über 7 mval/l. Bei mehreren Patienten wurden die für

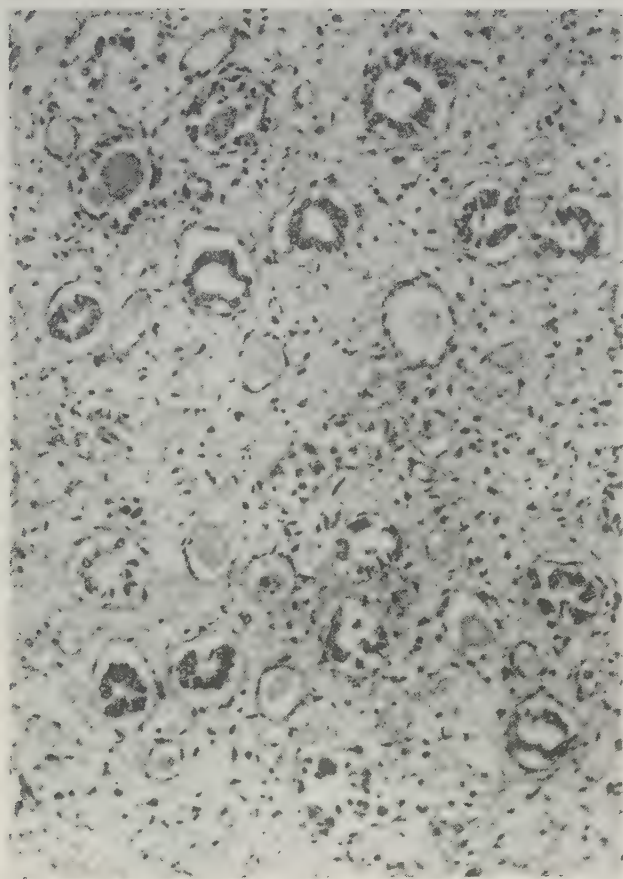
Hyperkaliämie typischen EKG-Veränderungen (hohe T-Wellen, QRS-Verbreiterung, PQ-Verlängerung) beschrieben (10, 16, 55). Das Nierenversagen war bei zwei Dritteln der Patienten durch Dialyse beherrschbar und nach ein bis zwei Wochen reversibel. Bei den zur Sektion gelangten drei Fällen konnten zweimal Myoglobin-Ablagerungen in den Nierentubuli nachgewiesen werden (11, 60).

Leber: Vierzehn der neunundzwanzig Patienten wurden leberbiptisch untersucht, man fand in acht Fällen eine Fettleber, in drei Fällen eine portale Zirrhose.

Fünf Patienten boten klinische Zeichen einer Linksherzinsuffizienz, röntgenologisch und elektrokardiographisch fanden sich Hinweise auf eine Hypertrophie bzw. Dilatation des linken Ventrikels (6, 10, 55).

Sonstige neurologische Komplikationen: Zwei Patienten hatten Hinweise auf eine Polyneuropathie (11, 16), in einem Fall wurde autoptisch eine Blutung im Bereich der Corpora mamillaria bzw. des Pons gefunden, man dachte an das Vorliegen einer Encephalopathia haemorrhagica superior (60).

Klinischer Verlauf: Die Muskelschmerzen bzw. die Lokalsymptome ließen bei den durchgesehenen Fällen nach ein bis drei Wochen nach. Die weitere Prognose hängt ganz und gar von der einzuhaltenden Alkoholkarenz ab. Bei anhaltendem Alkoholabusus wurden in mehreren Fällen (6, 10, 46, 55, 60) Rezidive der akuten Muskelschädigung oft über Jahre hinweg beobachtet. Weiterhin ist der Übergang in eine chronisch alkoholische Myopathie möglich (42, 55). Lafair (28) berichtet über einen Patienten, bei dem sich umgekehrt eine akute Myopathie auf eine vorbestehende chronische Schädigung aufpropfte.



Myoglobinablagerungen in den Nierentubuli
bei einem an dieser Komplikation verstor-
benen Patienten mit akuter alkoholischer
Myopathie (Fahlgren)

Zusammenstellung der wichtigsten klinischen Daten von Patienten mit akuter alkoholischer Myopathie.

Nr.	Sex - Alter	Lokalisat.,	Myoglobi- urie - renale Komplikation	andere alko- holbed. Organ- schäden	Verlauf
1	M 48	Obere Extr.	positiv akutes Nie- renversagen	Fettleber	verstorben am ANV
2	M 45	Oberschenk.	positiv	Alkoholpsycho- se	Erholung
3	M 44	Bds. untere Extremität	negativ	Alkoholpsycho- se	Erholung
4	M 54	Bds. Waden	positiv, ANV	Fettleber	Verstorben im ANV
5	M 42	Bds. Ober- arme + Waden	positiv ANV	Portale Leber- zirrhose	Keine Angabe (FAHLGREN)
6	M 52	Oberschenk. u. Gesäß	positiv ANV	Polyneuro- pathie	Erholung
7	F 58	Bds. Arme	negativ	Leberzirrhose Magenblutung	Verstorben an Bronchopneumonie
8	M 51	Li. Bein	negativ	Fettleber	Erholung nach 4 Wochen
9	M 49	Obere u. untere Extr.	negativ	Delirium trem Fettleber	Verstorben im Delirium trem.
10	M 48	Li. Wade	negativ	Polyneuropath. Fettleber	Keine Angabe
11	M 41	Bds. Gesäß u. unt. Extr.	positiv	Fettleber	Erholung nach 3 Wochen
12	F 44	Re. Ober- schenkel	negativ ANV	Del. tremens Fettleber	Keine Angabe (H E D)

13	M 34	Bds. Waden	pos. ANV	Ikterus	Erholung (SCHNACK)
14	M 39	Ob. u. unt. Extremität	pos.	Zirrrose	Nach Erholung Rezidive
15	M 58	Ob. u. unt. Extremität	pos. ANV	Del. trem.	Mehrere Rezi- dive, verstorb. im ANV (VALAITIS)
16	M 44	Ob. Extrem. u. Waden	pos.	Linksherz- insuffizienz	Keine Angabe
17	M 53	Bds. Wade	negativ	Cardiomegalie	Erholung, Übergang in chron. Stadium.
18	M 37	Ob. u. unt. Extremität	pos.	Linksherzin- suffizienz	Keine Angaben
19	M 56	Re. Wade	--	--	Nach Erholung Rezidiv
20	M 35	Li. Obersch. re. Wade	--	--	Erholung (SENEVIRATNE)
21	M 31	Ob. u. unt. Extr., Musc. rect. abd.	positiv	Del. trem.	Erholung
22	F 35	Bds. unt. Extr.	positiv	--	Erholung
23	M 58	Ob. u. unt. Extr., Musc. rect. abd.	positiv	Cerebr. An- fälle	Keine Angabe (PERKOFF)
24	F 38	Ob. u. unt. Extr.	pos., ANV	---	Erholung u. Rezidive (PITTMAN)
25	M 56	Bds. unt. Extr.	pos. ANV	---	Keine Angabe (DUTEL)
26	M 46	Unt. Extr.	negativ	Gastrointest.	Übergang in chron. Form. (O'BRIEN)

27	M 33	Ob.u. unt. Extremität	positiv	Cardiomegal.	Rezidive (ERLENBORN)
28	M 50	Ob. u. unt. Extremität	negativ	Cardiomegal.	Rezidive (CURRAN)
29	M 57	Untere Extr.	positiv ANV	---	Früher chron. Form, dann akute Sympt. (LAFAIR)

Akutes Nierenversagen = ANV

1.2. Subakute alkoholische Myopathie

Die Abgrenzung der subakuten Form von der akuten alkoholischen Myopathie kann nicht scharf gezogen werden, nach Perkoff (44) ist die subakute alkoholische Myopathie lediglich eine mitigierte Variante der akuten Muskelnekrose.

Das Leitsymptom der subakuten Form sind Muskelkrämpfe und muskelkaterähnliche Schmerzen, die über Monate immer wieder rezidivieren. Die Beschwerden werden in der Regel im Schultergürtel-, Beckengürtelbereich sowie in den proximalen Extremitätenmuskeln angegeben. Bei längerer Anamnese finden sich gleichzeitig Paresen in den entsprechenden Muskelgruppen. Im Vergleich zur akuten Muskelnekrose sind die Beschwerden der subakuten Form weniger heftig, es fehlt der typische Lokalfund (siehe oben). Die Beschwerden sind nach wenigen Stunden bis Tagen reversibel, wie schon angedeutet, ist der Übergang in die chronische Form mit Muskelparesen und Atrophien bei anhaltendem Alkoholabusus fließend (6, 33, 36, 44, 46, 50).

1.3. Chronische alkoholische Myopathie

Betroffen sind wiederum nur schwere Alkoholiker, häufig mit einer Vorgeschichte von Delirium tremens; alle untersuchten Patienten hatten entweder Fettleber oder portale Zirrhose. Innerhalb von wenigen Wochen (8) bis zu einem Jahr - (36) entwickelt sich eine schleichend zunehmende, ohne Schmerzen einhergehende Muskelschwäche. Die Paresen sind in der Regel symmetrisch und betreffen vor allem Schulter- und Beckengürtel sowie die proximalen Extremitätenmuskeln. Je nach Verlaufsdauer werden Atrophien der befallenen Muskeln sichtbar, Faszikulationen fehlen. Die Patienten können häufig die Arme nicht über Schulterhöhe elevieren, sich nicht aus der Hocke

oder aus liegender Stellung ohne Zuhilfenahme der Arme aufrichten. Treppensteigen ist oft nicht möglich. Die Muskeleigenreflexe können bei ausgeprägtem Befall fehlen. Oberflächen- und Tiefensensibilität sind in aller Regel nicht gestört.

Die Schwere der Muskelaaffektion ist auch bei der chronischen alkoholischen Myopathie nicht korrelierbar mit dem Ausmaß der Leberschädigung (8).

Nierenkomplikationen wurden bei keinem dieser Patienten beobachtet.

Die Prognose des Krankheitsbildes ist allein abhängig von dem weiteren Alkoholkonsum, Müller (36) hat bei anhaltender Abstinenz in zwei Fällen eine weitgehende Rückbildung der Symptome gesehen.

(6, 8, 12, 33, 36, 42, 43, 44, 46, 56).

1.4. Asymptomatische alkoholische Myopathie

Die Einführung dieser Untergruppe wird von verschiedenen Autoren vorgeschlagen (6, 12, 13, 28, 43, 44, 45) und trägt der Tatsache Rechnung, daß schwere chronische Alkoholiker eine latente Muskelschädigung aufweisen, auch wenn weder anamnestisch noch bei der klinischen Untersuchung

Hinweise auf eine Muskelaaffektion bestehen. Gemäß der Definition von Curran (6) sowie von Perkoff (45) kann bei einem chronischen Alkoholiker eine subklinische = asymptomatische Myopathie angenommen werden, wenn eine Erhöhung der sogenannten Muskelenzyme vorliegt. Dazu gehören Creatinphosphokinase (CPK), Serumglutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT), Laktatdehydrogenase (LDH) und Aldolase. Lafair (28) hat immerhin bei einundzwanzig von vierundzwanzig Patienten mit Delirium tremens erhöhte CPK-Werte gefunden.

Nygren (41) untersuchte einundsiebzig chronische Alkoholiker, davon hatten dreißig erhöhte CPK-Spiegel.

Song (58) konnte in einem Versuch an gesunden Versuchspersonen ohne Alkoholanamnese zeigen, daß eine vierwöchige Verabreichung von täglich 225 g reinen Äthanolis (entspricht 42% der Gesamtenergiezufuhr) zu einem eindeutigen Anstieg der Creatinphosphokinase in einem Fall sogar auf das Achtfache führte.

Eine weitere Untersuchungsmethode, die eine klinisch nicht erkennbare Myopathie aufzudecken vermag, ist der Belastungstest unter Ischämie. Diese von Munsat (39) angegebene Methode wird folgendermaßen durchgeführt: Der Proband muß eine Minute lang die Feder eines Handergometers mit der Kraft von vier bis sieben Kilogramm insgesamt sechzigmal drücken. Vor Arbeitsbeginn wird eine Oberarmblutdruckmanschette mit einem Druck von 200 mmHg angelegt. Unmittelbar nach Beendigung der Muskularbeit sowie in einminütigem Abstand danach wird aus einer Vene der betreffenden Extremität mehrmals Blut entnommen und der Laktat-Spiegel bestimmt.

Gesunde Testpersonen erreichen einen drei- bis fünfmal höheren Laktat-Spiegel als vor der Muskularbeit, die Spitzenwerte werden drei Minuten nach Arbeitsende gemessen. Fehlender oder mangelnder Anstieg des Laktats ist ein unspezifisches Zeichen einer vorbestehenden Muskelschädigung, dies kommt bei einer Reihe von Erkrankungen vor, z.B. bei Glykogen-Speicherkrankheiten, McArdle'sche Krankheit , bei Myasthenia gravis sowie bei Polymyositis. Neben den an einer manifesten alkoholischen Myopathie erkrankten Patienten zeigen auch chronische Alkoholiker ohne Symptome einer Muskelaffectio einen verminderten Laktat-Anstieg. Perkoff (44) konnte dies immerhin bei dreiundzwanzig von dreißig untersuchten chronischen Alkoholikern feststellen. (1, 43, 45).

2. Biochemische Befunde

2.1. Muskelenzyme

Wie schon erwähnt, spielen dabei CPK, SGOT, LDH und Aldolase eine Rolle. Da SGOT, LDH und Aldolase sowohl bei Leber- als auch bei Muskelschäden vermehrt im Serum anfallen, und ja gerade die Leberschädigung beim chronischen Alkoholiker die Regel ist, sind diese Enzyme zur Beurteilung einer alkoholbedingten Muskelschädigung wenig hilfreich. (1, 28, 41, 61, 62). Die Aktivität von Creatinphosphokinase ist ein wesentlich zuverlässigerer Parameter zur Beurteilung der alkoholischen Myopathie, da CPK entweder aus dem Skelett- oder Herzmuskel herrührt. Gelegentlich gibt es auch CPK-Erhöhungen nach Hirninfarkten, was jedoch bei keinem der Patienten der Fall gewesen sein dürfte. (28, 41)

Creatinphosphokinase katalysiert in der Muskelzelle die Übertragung eines Phosphatrestes der ATP auf Creatin. Bei Zerstörung der Muskelfaser oder Schädigung der Zellmembran gelangt CPK vermehrt ins Serum. (25)

Alle Patienten mit einer akuten, subakuten oder chronischen Form der alkoholischen Myopathie zeigten je nach Befall unterschiedlich erhöhte Serumenzym-Aktivitäten von CPK. Besonders hoch waren die CPK-Spiegel naturgemäß bei den akuten Myonekrosen, wobei sich im Verlauf der Erkrankung ein exponentieller Abfall der CPK-Spiegel ergab. (8, 9, 10, 11, 16, 17, 41, 43, 44, 45, 46, 49). Eine Differenzierung der drei möglichen Isoenzyme und damit Herkunftsbestimmung der CPK wurde von den Untersuchern leider nicht durchgeführt. Klinisch ergab sich jedoch bei keinem der Patienten der Verdacht auf einen akuten Myocardinfarkt oder Schlaganfall, die erhöhte CPK-Aktivität ist somit auf die Skelettmuskelaaffektion zu beziehen.

Auf die Rolle der Muskelenzyme bei der asymptomatischen alkoholischen Myopathie wurde schon im vorigen Abschnitt eingegangen.

Anzufügen wäre in diesem Zusammenhang noch eine Untersuchung von Rubin (49). Bei drei von sieben Versuchspersonen, die vier Wochen lang täglich 220 - 260 g reinen Äthanol zu sich nahmen, kam es zu einem Anstieg der anfangs normalen CPK-Spiegel auf das bis zu Sechsfache des Ausgangswertes. Nach zweiwöchiger Alkoholkarenz waren die CPK-Werte wieder normal.

Lafair hatte bei chronischen Alkoholikern den Verlauf der CPK-Spiegel im Anschluß an eine Alkoholintoxikation untersucht. Bemerkenswerter Weise wurde der höchste CPK-Spiegel erst am dritten Tag nach dem Alkoholrausch erreicht, um dann wie bei Rubin innerhalb von zwei Wochen auf einen Normalwert abzufallen. Eine Erklärung für diesen verzögerten CPK-Anstieg konnte Lafair nicht geben. (28)

2.2. Myoglobinurie

Myoglobin ist ein dem Haemoglobin ähnlicher Porphyrin-Protein-Komplex mit einem Molekulargewicht von 17.500. Es besteht nur aus einer Kette mit einem Haem-Molekül und einem Eisen-Atom. Das Myoglobin dient als Sauerstoffträger, es kann O₂-Moleküle reversibel und mit einer höheren Affinität als Haemoglobin binden. Die Skelettmuskulatur des Erwachsenen enthält 700 mg Myoglobin auf 100 g Feuchtgewicht. Myoglobin verleiht dem Muskel die charakteristische Farbe und färbt den Urin in typischer Weise rot. (1, 14, 22, 25 61, 62). Wird die Muskelfaser, aus welchen Gründen auch immer, zerstört oder die Zellmembran geschädigt, so kommt es zum Austritt von Myoglobin und damit zu einer Myoglobinurie. Die wichtigsten Ursachen für eine solche Schädigung sind in einer von Jerusalem (22) angegebenen Tabelle aufgeführt:

Häufigste Formen und Ursachen der Myoglobulinurie
(nach Jerusalem)

- Hereditäre oder sporadische Formen unbekannter Ätiologie
- Phosphorylase-Mangel (Mc-Ardle)
- Phosphofructokinase-Mangel
- Myopathie mit Lactatazidose
- Carnitin-Palmityl-Transferase-Mangel
- Maligne Hyperthermie
- Progressive Muskeldystrophie
- Polymyositis
- Myotonia congenita
- Central-core-Krankheit
- Chronische Hypokaliämie
- Crush-Syndrom
- Elektrounfall
- Status epilepticus
- Tetanus
- Muskelfarkt
- Tibialis-anterior-Syndrom
- Verschiedene Komata
- Haff-Krankheit
- Alkoholismus
- Amphotericin B
- Plasmocid
- Petrol
- Kohlenmonoxyd
- Barbiturate
- Narkotika
- Heroin
- Succinylcholin

Dem ist hinzuzufügen, daß Myoglobininurie auch nach extremen körperlichen Anstrengungen und bei hohem Fieber auftreten kann. (10, 14).

Auf die Häufigkeit der schon makroskopisch sichtbaren Myoglobininurie bei der akuten alkoholischen Myopathie wurde bereits hingewiesen. (11, 16, 17). In diesen Fällen reichen spektrometrische Verfahren zum Myoglobin-Nachweis im Urin aus. (16, 17, 43, 44, 45). Perkoff (45) konnte durch verfeinerte Methoden mit Anwendung von Immundiffusion mit Antimyoglobin wesentlich geringere Myoglobinemengen im Urin von Patienten mit chronischer alkoholischer Myopathie bzw. asymptomatischen Alkoholikern nachweisen.

Auf die renalen Komplikationen der Myoglobininurie wurde schon eingegangen.

3. Elektrophysiologische Befunde

Die Ergebnisse der elektromyographischen bzw. elektro-neurographischen Untersuchungen waren nicht einheitlich. Selbst bei ausgeprägtem klinischem Befund konnten manche Untersucher kein entsprechendes EMG-Korrelat finden. (8, 16, 36, 42, 44). Hallen (15) erklärt dies damit, daß die elektrophysiologisch fassbaren Veränderungen häufig insel-förmig vorliegen und somit der Untersuchung entgehen können. In der Regel fanden o.g. Untersucher jedoch für eine primäre Muskelerkrankung typische Muster mit kurzen und niedrig amplitudigen Muskelaktionspotentialen. In mehreren Fällen wurden zusätzlich noch Zeichen der neuro-genen Läsion sowie Fibrilationspotentiale und verminderte Nervenleitgeschwindigkeiten gefunden. (8, 12, 17, 36, 42).

Eine Untersuchung von Worden (63) an dreihundert, nach einem Alkoholrausch zur Ausnüchterung aufgenommenen, chronischen Alkoholikern zeigte folgendes Ergebnis: Bei 56% fand er elektromyographisch myogene Zeichen in Form von kurzen Aktionspotentialen niedriger Höhe. Die meisten dieser Patienten hatten gleichzeitig auch Hinweise auf eine neurogene Muskelschädigung, die Nervenleitgeschwindigkeit reduziert. 6% der Patienten hatten ausschließlich myogene Zeichen.

4. Histologische Befunde

4.1. Lichtmikroskopisch: (6, 11, 16, 17, 26, 43, 44, 45, 53) zeigt die akute alkoholische Myopathie ein relativ einheitliches Bild: Es liegen oft auf einem Schnitt verschiedene Grade der Faserdegeneration vor: Faserschwellung mit hyaliner, granulärer und vakuolärer Veränderung. Die Faserschädigung reicht vom Verlust der Querstreifung bis zur völligen Fasernekrose. Übrig bleiben leere Sarkolemm-Schläuche. Anstelle der früheren Nekrosen finden sich später säulenartig angeordnete Fettzellen.

In der frühen Phase finden sich daneben die Zeichen der Phagozytose mit Invasion von Makrophagen, Lymphozyten, Monozyten und polynukleären Riesenzellen.

Gleichzeitig liegen Zeichen der Faserregeneration vor: Vermehrung der Sarkolemm-Kerne, vermehrte Basophilie, Längsspaltung der Fasern.

Nach Curran (6) können bei der akuten alkoholischen Myopathie bis zu 5% der Muskelfasern in Nekrose übergehen.

Elektronenoptisch (26) zeigen sich ebenfalls unterschiedlich ausgeprägte Sarkolemm-Schädigungen. Als Frühzeichen erscheint eine Zunahme des Cytoplasmas, dann eine Separation der Myofilamente und Myofibrillen. Es folgt eine Aufhebung der für die Myofibrillen typischen Gliederung in A- und I-Banden mit unterschiedlich breiten Z-Scheiben. Als Zeichen der Mito-

chondrienschädigung wird die Christa-Zeichnung undeutlich.

Die histologischen Ergebnisse bei der akuten Myopathie lassen sich zusammenfassend als akute Muskelfasernekrose mit Zeichen der Phagozytose sowie der Regeneration beschreiben.

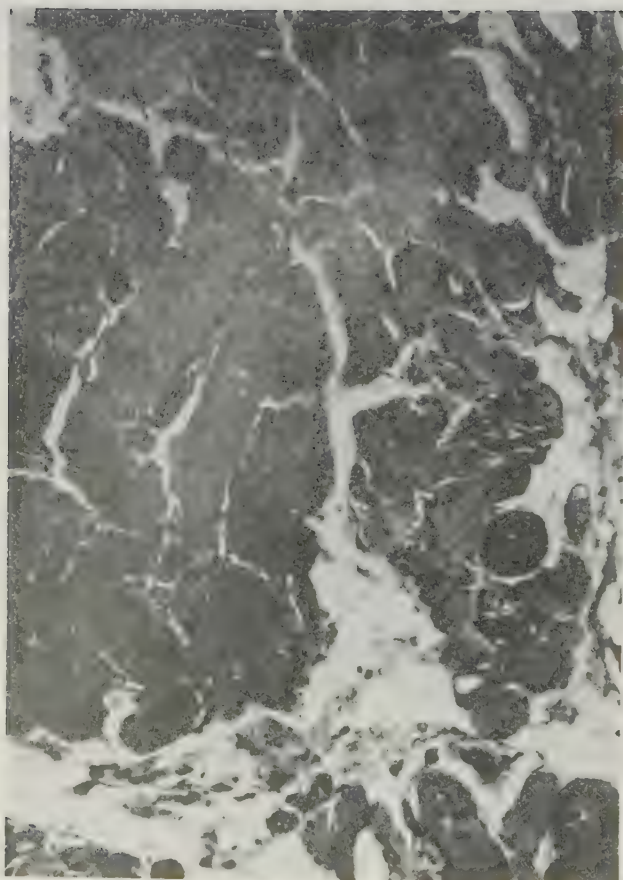
Es sei hier nochmals auf die Arbeit von Kahn (24) hingewiesen, der bei der Autopsie von einhundert chronischen Alkoholikern in zweiundzwanzig Fällen Muskelfasernekrosen nachweisen konnte. Ein klinischer Hinweis auf diesen Befund hatte sich bei keinem der Patienten ergeben.

4.2. Der pathologisch-histologische Befund der chronischen alkoholischen Myopathie ist komplex.

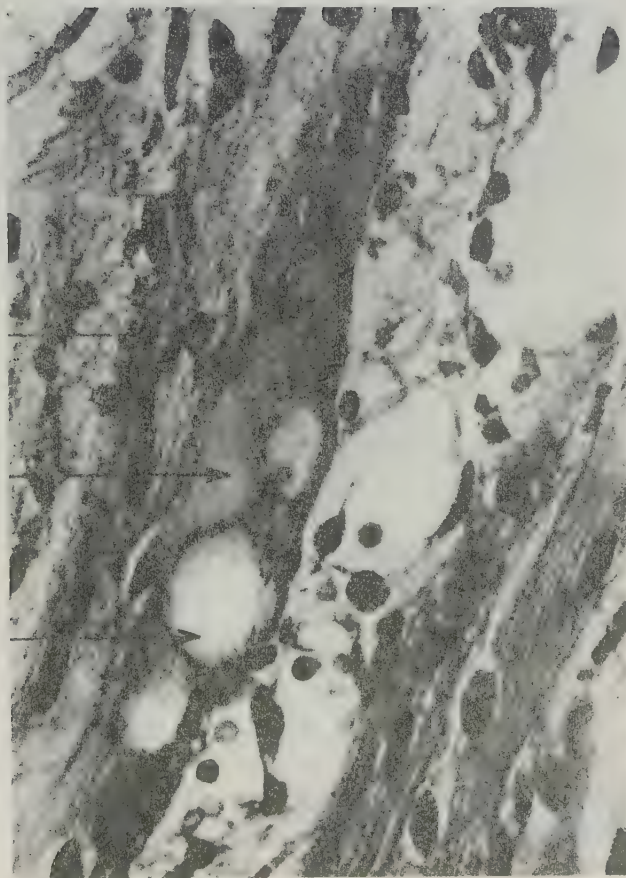
Das Ausmaß der myopathologischen Veränderungen steht oftmals nicht in Einklang mit dem Ausprägungsgrad der Paresen. Ekblom (8) verweist diesbezüglich auf Parallelen mit stoffwechselbedingten Myopathien etwa bei der Thyreotoxikose, der Hypothyreose und beim Morbus Cushing.

Die histo-pathologischen Befunde wurden auch in dem klinisch nicht betroffenen Muskel gefunden. (8).

Lichtmikroskopisch findet sich (6, 8, 12, 26, 37, 43, 44, 56) eine starke Schwankung der Faserdurchmesser von fünf bis fünfzig Mikrometer in einem Faszikel, unterschiedlich ausgeprägte Vermehrung des Bindegewebes, säulenartig angeordnete Fettzellen als Ersatz für zerstörte Muskelfasern. Häufig sind mittelständige Kerne, eine Hyperplasie der Sarkolemm-Kerne, sogenannte Nuclear rows. Die Querstreifung kann aufgehoben sein. Daneben finden sich Hinweise auf eine neurogene Atrophie mit gruppenförmig angeordneten atrophischen Fasern.



Histopathologischer Befund eines Patienten mit chronisch alkoholischer Myopathie : starke Schwankungen der Fasergrösse und Faserfärbung, mononukleäre Infiltration und Sarkolemmproliferation (Rubin)



Skelettmuskelveränderungen bei akuter alkoholischer
Myopathie mit Verlust der Querstreifung und vakuoli-
ger Degeneration (Schnack)

Das elektronen-optische Bild zeigt ebenfalls eine Zunahme von kleinen Fasern, Vermehrung der Zellkerne, die Fibrillen sind zum Teil separiert und unterbrochen. Dabei sind die I-Banden stärker betroffen als die A-Banden oder die Z-Scheiben. Auffallend ist eine Mitochondrien-Armut, gelegentlich sieht man leere Sarkolemm-Schläuche. Als Zeichen der Zellregeneration sind eine Zunahme der Zellteilungen sowie der Ribosomen zu werten.

Zusammenfassend lassen sich also sowohl Hinweise auf eine akute sowie eine chronische Schädigung erkennen, daneben liegen Regenerationszeichen vor.

Experimentelle Arbeiten an freiwilligen Versuchspersonen von Rubin (49) und Song (58) haben gezeigt, daß schon nach einer vierwöchigen Alkoholexposition von zwischen 220 und 260 g Äthanol täglich Veränderungen in der Ultrastruktur des Skelettmuskels auftreten, ohne daß diese Personen irgendwelche Beschwerden oder Muskelschwäche gehabt hätten. Es kommt zu einer Separation der intrazellulären Organellen, einer Dilatation des sarcoplasmatischen Retikulums, einer Vergrößerung der Mitochondrien. Einen ganz ähnlichen Befund konnte Perkoff (45) bei seinen Versuchen mit Ratten nachweisen. Wie schon berichtet gehen diese ultrastrukturellen Muskelschädigungen mit einem Anstieg der CPK einher. (49, 58).

IV. Pathomechanismus alkoholbedingter Muskelschäden

1. Pharmakologische Aspekte:

Äthyl-Alkohol wird über Magen und Dünndarm absorbiert, entsprechend dem Blutspiegel tritt Äthanol in alle Körperorgane

sowie in den Liquor cerebrospinalis über. Hauptsächlich wird Ä. auf dem Wege der Oxydation eliminiert, ca. 10% werden unverändert mit Urin, Schweiß und Exspirationsluft abgegeben. Der Abbau des Ä. erfolgt in erster Linie in der Leber. Unter Einwirkung der Alkoholdehydrogenase entsteht zunächst Acetaldehyd, der weitere Metabolismus führt zum Acetyl-Coenzym A. Damit ist die Verbindung zum Zitronensäure-Zyklus und zur oxydativen Phosphorylierung hergestellt. (20, 25, 61). Wie schon ausgeführt kommt es bei chronischem Alkoholismus zu verminderter intestinaler Resorption von Glukose, Glycerin, Aminosäuren, Kalzium, Folsäure und Vitamin-B-12. Hallen (15) hat auf experimentelle Untersuchungen hingewiesen, wonach unter anderem die Xylose-Resorption im oberen und unteren Dünndarm beeinträchtigt sei. Nach Juhlin-Dannfeld (23) fehlen aufgrund der mangelnden Glycerin-Rückresorption aus dem Dünndarm die Vorstufen für die Glukoneogenese, voraus sich die Neigung des Alkoholikers zur Hypoglykämie erklären läßt. Das unter Alkoholeinfluß vermehrt anfallende Laktat kann in der Niere eine Exkretionshemmung für Harnsäure und somit eine Hyperurikämie auslösen. Die Ausschüttung des adiuretischen Hormons und die Testosteronproduktion werden wahrscheinlich auf zentraler Ebene beeinträchtigt. In niedriger Konzentration bewirkt Ä. eine vermehrte Gastrinfreisetzung und somit eine Hyperacidität. Äthylalkohol wirkt direkt auf die Erregungsbildung und Kontraktilität des Herzmuskels ein. Es kommt zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens sowie des Blutdrucks. Die Blutgefäße der Haut werden erweitert, gleichzeitig kommt es zu einer Kontraktion der Mesenterialarterien.

Für das Zustandekommen der alkoholbedingten Schäden am zentralen und peripheren Nervensystem spielen Mangeler-nährung,

Resorptionsstörungen sowie Lebererkrankungen sicherlich eine wesentliche Rolle. (3, 5, 15, 20, 25, 27, 37, 40).

Der Pathomechanismus der alkoholischen Muskelschädigung ist bislang noch völlig ungeklärt.

2. Experimentelle Ergebnisse

Juhlin-Dannfelt (23) untersuchten den Einfluß von Äthanol auf den Metabolismus des arbeitenden Muskels. Dabei zeigte sich, daß die Glukoseaufnahme in das Muskelgewebe unter Alkoholeinfluß behindert ist. Bei anhaltender Muskelarbeit (länger als 40 Minuten) kann der Muskel des Alkoholisierten nur noch 20% seines Energiebedarfs durch Glukose decken, während dies sonst zu 40% möglich ist. Das unter Äthanol-einfluß entstehende Energiedefizit wird durch gesteigerte Verstoffwechslung von Laktat und freien Fettsäuren ausgeglichen.

Untersuchungen von Puzskin und Rubin (47) am isolierten menschlichen Muskel machten einen direkten Angriffspunkt des Äthanol am kontraktilem Apparat wahrscheinlich. Die In-vitro-Experimente ergaben, daß die physiologische Weise bestehende verstärkende Wirkung von ADP auf die Kontraktilität des Muskels in Anwesenheit von Äthanol bzw. Acetaldehyd aufgehoben wird. Möglicherweise soll Alkohol in höheren Konzentrationen Strukturänderungen des Muskel-tropomyosins hervorrufen. Rubin (49) konnte am isolierten Actomyosin alkoholisierter Testpersonen sowie Pavianen eine verminderte ATP'ase -Aktivität sowie reduzierte Calcium-sensitivität der ATP'ase nachweisen. Die Kontraktilität des Actomyosins war vermindert, die Calcium-Aufnahme des sarcoplasmatischen Retikulums war gestört.

Hed (17) hat auf tierexperimentelle bzw. veterinär-medizinische Erfahrungen hingewiesen, wonach Muskelnekrosen bei Lebererkrankungen der Schweine, bei Cholinmangel am Kaninchen,

bei Vitamin-E-Mangel an Schafen und Vitamin-C-Mangel an Kälbern bekannt seien.

Perkoff (43, 44) hat bei mehreren Patienten eine Erniedrigung der Muskelphosphorylase, ähnlich wie beim McArdle-Syndrom (34, 52) gefunden. Perkoff stellt die Möglichkeit einer Äthanolbedingten Hemmung glycolytischer Enzyme zur Diskussion.

Nygren (41) und Lafair (28) halten einen direkten Angriffspunkt des Äthanols bzw. der Abbauprodukte an der Muskelzellmembran für wahrscheinlich.

Seneviratne (55) schreibt dem Acetaldehyd eine wesentliche Bedeutung zu. Adetaldehyd hemmt die oxydative Phosphorylierung sowie die Proteinsynthese. Lynch (32) sowie Rubenstein (48) machen die Elektrolytstörung des Alkoholikers für die Entstehung der Myopathie verantwortlich. Zu den Elektrolytstörungen trägt der Hyperaldosteronismus des Zirrhotikers sowie der durch Erbrechen und Durchfälle entstehende Kaliummangel bei.

V. Diskussion

Die alkoholinduzierten Muskelschäden umfassen ein breites Spektrum von Krankheitsbildern, die fließend ineinander übergehen können. Auf der einen Seite finden wir das schwere Krankheitsbild der akuten Muskelnekrose mit Makromyoglobinurie, am anderen Ende der Skala die asymptomatischen Formen. Dazwischen liegen die subakuten bzw. chronischen Verlaufsformen. Betroffen sind in aller Regel nur exzessive Alkoholiker.

Seit der ersten Beschreibung von Hed (16) haben sich die Berichte über alkoholbedingte Rhabdomyolysen gehäuft. Dies kann einerseits an dem zunehmenden Alkoholkonsum und der damit steigenden Morbidität liegen. Andererseits ist offensichtlich, daß vor der Erstbeschreibung durch Hed der Zusammenhang einer akuten Muskelnekrose mit einem gleichzeitig bestehenden Alkoholabusus nicht unterstellt worden ist. Die z.B. von Elek (9) 1953 veröffentlichte Kasuistik beschreibt einen Fall von Muskelfasernekrose mit Myoglobinurie nach Alkoholkonsum. Es wurde damals die Diagnose idiopathische paroxysmale Myoglobinurie nach Meyer-Betz (35) gestellt. Jasinsky (21) berichtet über einen Patienten, der im Anschluß an Alkoholkonsum und Einnahme von Schlafmitteln eine massive Rhabdomyolyse entwickelte. Da dieser Patient durch die Alkohol- bzw. Schlafmittelwirkung mehrere Stunden auf einer harten Unterlage geschlafen hatte, vermutete man eine Drucknekrose, was jedoch die Lokalisation der

Muskelschäden nicht erklärt. Einer der von Fahlgren (11) aufgeführten Patienten hatte ebenfalls sowohl Alkohol als auch barbitursäurehaltige Schlafmittel zu sich genommen. Barbituratintoxikation kann ebenso wie die Kohlenmonoxydvergiftung zu einer Muskelfasernekrose und Myoglobinurie führen (18, 30).

Weitere differentialdiagnostisch wichtige Ursachen für die Rhabdomyolyse sind

1. Die Haff-Krankheit (1, 5, 61, 62):
Ätiologisch vermutet man eine Intoxikation durch Säuren, welche bei der Zellulose-Produktion entstehen und durch den Genuß von damit verseuchtem Seefisch dem Körper zugeführt werden.
2. Die idiopathische paroxysmale Myoglobinurie, eine familiäre Erkrankung, bei der im Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung plötzlich Muskelschmerzen gefolgt von Myoglobinurie auftreten (1, 9, 35).
3. Die Mc Ardle'sche Krankheit, wobei eine Glycogen-Abbaustörung infolge eines Phosphorylasemangels besteht. Diese ebenfalls familiär gehäuft auftretende Erkrankung geht mit belastungsabhängigen Muskelschmerzen und Myoglobinurie einher (1, 5, 34, 52).

4. Extreme Muskelanstrengungen, die auch beim sonst gesunden Menschen Muskelfasernekrosen hervorrufen können (14, 61, 62).

Die autoptischen Untersuchungen von Kahn (24) legen nahe, daß die Muskelfasernekrose beim chronischen Alkoholiker wesentlich häufiger ist als angenommen und daß die dabei auftretende Myoglobininurie mit Nierenversagen eine nicht seltene Todesursache des Alkoholikers darstellt (Zwei von Hundert).

Nichts destoweniger kann die klinische Erfassung des Problems schwerfallen: Da die akute Muskelnekrose häufig im Rahmen einer Alkoholintoxikation auftritt, werden die Muskelschmerzen verständlicherweise nicht angegeben, eine Braunfärbung des Urins wird, bei meistens vorliegender Leberschädigung, eher auf die ausgeschiedenen Gallenfarbstoffe als etwa auf eine Myoglobininurie bezogen. Deshalb ist gerade beim akut Intoxikierten bewußtseinsgetrübten Alkoholiker neben einer genauen klinischen Untersuchung, die Bestimmung der CPK und beim geringsten Verdacht auch des Myoglobins im Urin notwendig.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß der für die akute alkoholische Myopathie typische Lokalfund mit schmerzhafter Muskelschwellung und gelegentlich Hautrötung leicht mit einer Venenthrombose oder einer Dermatomyositis verwechselt werden kann (11, 16).

Differentialdiagnostisch erwähnenswert ist die akute intermittierende Porphyrie, die mit abdomineller Schmerzsymptomatik - die akute alkoholische Myopathie kann auch den Musculus rectus abdominis befallen (43, 44) - Paresen sowie Urinverfärbung einhergeht .

Zur Diagnosesicherung trägt die Bestimmung der Muskelenzyme , insbesondere der CPK sowie der Nachweis von Myoglobin im Urin bei.

Die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden helfen nicht immer weiter: Neben Normalbefunden werden häufig die für primäre Muskelerkrankungen typischen Muster mit kurzen, niedrig-amplitudigen Muskelaktionspotentialen gefunden. Zusätzlich können die Zeichen der neurogenen Muskel-läsion vorliegen.

Die Diagnose einer akuten Muskelnekrose kann häufig erst durch den muskelbiptischen Befund belegt werden: Lichtmikroskopisch wie elektronen-optisch zeigen sich Hinweise für Faserdegeneration bis zur Nekrose, weiterhin Zeichen der Phagozytose und der Regeneration.

Die subakute alkoholische Myopathie wird von Perkoff (45) nicht als eigene Krankheitseinheit aufgefasst, sondern als milde Verlaufsform der akuten Myopathie. In der Tat sind die Grenzen

zwischen der mit Muskelkrämpfen einhergehenden subakuten Form und der Myonekrose klinisch dann schwer zu stecken, wenn gleichzeitig noch eine Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur angegeben wird. Biochemische und patho-histologische Befunde lassen keine sichere Unterteilung zu.

Die chronische alkoholische Myopathie entwickelt sich schleichend und schmerzlos. Sie befällt vorwiegend die proximalen Muskelgruppen. Bei längerem Verlauf kommt es zu Atrophien. Die Abgrenzung von einer neurogen bedingten Parese bzw. Atrophie fällt klinisch oft deshalb schwer, weil viele Alkoholiker gleichzeitig eine Polyneuropathie haben (15, 40).

Hier sind die elektrophysiologischen und biochemischen Zusatzuntersuchungen hilfreich, die bei erhöhter CPK bzw. myogenem Muster eine primäre Muskelaaffektion nahelegen.

Der patho-histologische Befund ist uneinheitlich und läßt meistens sowohl primär myogene Veränderungen als auch das Bild der neurogenen Muskelatrophie erkennen (26).

Die asymptomatischen Formen alkoholbedingter Muskelschädigung wurden erst durch experimentelle Arbeiten an klinisch unauffälligen Alkoholikern offensichtlich (12, 28, 41, 43, 44, 57). Muskel-

enzym erhöhungen , Mikromyoglobinurie, pathologisches EMG und pathologischer Ischämie-Belastungstest deuten auf eine Skelettmuskelaffectio hin. Selbst bei diesen symptomlosen Patienten wurden ultrastrukturelle Veränderungen in der Muskulatur gefunden (26).

Wenn auch der direkte Zusammenhang von Skelettmuskelschädigung und Alkoholabusus offensichtlich ist, besteht keinesfalls Klarheit über den Pathomechanismus. Diskutiert werden eine primäre toxische Wirkung des Äthanols bzw. des Acetaldehyds auf die Muskelzelle. Die Angriffspunkte sind durch experimentelle Arbeiten näher untersucht worden:

Man vermutet eine Schädigung des kontraktilen Apparats, Strukturänderungen des Muskeltropomyosins, verminderte ATP'ase-Aktivität sowie Störungen des intrazellulären Kalziumstoffwechsels (47, 49, 50, 51). Perkoff (43, 44) fand bei einigen Patienten verminderte Phosphorylase-Aktivität und zog einen Vergleich mit dem McArdle-Syndrom. Andere Untersuchungen vermuten eine Störung der Glukoseaufnahme durch die Muskelzelle (23). Nygren vermutet eine durch Alkohol hervorgerufene Störung der Muskelzellmembran. (41)

Eine andere Hypothese geht davon aus, daß die beim Alkoholiker vorliegende Mangel- bzw. Fehlernährung und die Leberfunktionsstörung sekundär eine Beeinträchtigung des Muskelstoffwechsels mit sich bringen. Dagegen spricht, daß experimentell auch bei hochkalorischer und mit Vitaminen abgesättigter Diät Muskelveränderungen unter Alkoholeinfluß beobachtet wurden. (49, 50, 58).

Im übrigen ist unklar, ob die einzelnen Myopathiefornen durch ein und denselben Pathomechanismus zustande kommen.

Die Prognose der alkoholbedingten Muskelschädigung ist abgesehen von den fatalen, im Nierenversagen endenden Fällen, als günstig zu bezeichnen, wenn die Patienten die Alkoholkarenz einhalten.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die klinische Relevanz der verschiedenen alkoholbedingten Skelettmuskelaaffektionen wird anhand der in der Literatur beschriebenen Kasuistiken besprochen. Die klinischen Symptome, biochemischen, elektrophysiologischen und histopathologischen Auffälligkeiten der einzelnen Myopathieformen werden erläutert. Weiterhin wird auf die Differentialdiagnose der akuten alkoholischen Rhabdomyolyse als auch der chronischen alkoholischen Muskelschädigung eingegangen. Der Pathomechanismus wird unterschiedlich beurteilt, es werden sowohl die direkt toxische Wirkung des Alkohols als auch eine sekundäre Muskelschädigung bei Mangelernährung und Stoffwechselentgleisung diskutiert.

L i t e r a t u r - V e r z e i c h n i s

- 1 Adams, R.D., Denny-Brown, D., Pearson, C.M.:
Diseases of Muscle. A Study in Pathology.
Hoebner Medical Division, Harper & Row, Inc.,
New York (1962).
- 2 Bang, N.U., Iversen, K., Jagt, T. & Madsen, S.:
Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase Activity
JAMA 168: 156, (1958).
- 3 Bischof, H.L.
Zur Pathogenese des Alkoholdelirs, dargestellt
auf Grund von Beobachtung von 209 Fällen.
Nervenarzt 40 : 318 (1969).
- 4 Bleuler, M.
Lehrbuch der Psychiatrie,
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer (1960)
- 5 Bodechtel, G., Differentialdiagnose neurologischer
Krankheitsbilder, 3. Auflage, Georg Thieme-Verlag,
Stuttgart (1974).
- 6 Curran, J.R. & S.J. Wetmore
Alcoholic myopathy. Diseases Nerv. Syst.
33 (1) : 19- 22 (1972).
- 7 Dutel, J.L., Leguy, P., Garré, M.:
Rhabdomyolyse aiguë alcoolique avec insuffisance rénale.
Nouv Presse Méd 9, 5 : 317-18 (1980).

- 8 Ekblom, K., Hed, R., Kirstein, L., Astrom, K.:
Muscular affections in chronic alcoholism.
Arch. Neurol. 10: 449-458 (1964).
- 9 Elek, S.D. and Anderson, H.F. :
Paroxysmal Paralytic Myoglobinuria
Brit.Med. J. 2 : 533 (1953).
- 10 Erlenborn, J.W., Pilz, C.G.:
Paroxysmal myoglobinuria associated with cardio-
megaly and electrocardiographic abnormalities.
JAMA 181 : 11- 1114 (1962).
- 11 Fahlgren, H., Hed, R., and Lundmark, G.:
Myonecrosis and myoglobinuria in alcohol and
barbiturate intoxication.
Acta Med. Scand. 158 : 405 - 412 (1957).
- 12 Faris, A.A., Reyes, M.G., and Abrams, B.M.
Subclinical alcoholic myopathy: electromyographic and
biopsy study.
Trans. Am . Neurol. Assoc. 92 : 102- 106 (1967).
- 13 Faris, A.A., Reyes, M.G.
Reappraisal of alcoholic myopathy
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 34 : 86-92 (1971).
- 14 Grenberg, J., and Arneson, L.:
Exertional rhabdomyolysis with myoglobinuria in a
large group of military trainees
Neurology 17 : 216 - 222 (1967).

- 15 Hallen, O., B. Neundörfer u. M.v. Rad :
Neurologische Erkrankungen bei chronischem Alkoholismus
Nervenarzt 42 : 57 (1971).

- 16 Hed, R., Larsson, H., Wahlgren, F.:
Acute myoglobinuria
Acta Med Scand 152 : 460 - 463 (1955)

- 17 Hed, R. Lundmark, C., Fahlgren, H., Orell, S. :
Acute muscular syndrome in chronic alcoholism
Acta Med. Scand. 171 : 585 - 599 (1962).

- 18 Hedinger, Ch.:
Zur Pathologie der Skelettmuskulatur. Muskel-
veränderungen bei Kohlenmonoxidvergiftung. Ihre
Beziehungen zum Verschüttungssyndrom.
Schweiz. Med. Wschr. 7 : 145- 150 (1948).

- 19 Huss, M.:
Alcoholismus Chronicus
Stockholm : J. Beckman (1849).

- 20 . Isselbacher, K.J.:
Metabolic and hepatic effects of alcohol.
N Engl J Med 296 : 612 (1977).

- 21 Jasinski, B., and Brutsch, H.:
An Pathogenese und Therapie traumatischer Myoglobinurien
Schweiz. Med. Wschr. 82: 29 - 33 (1952).

- 22 Jerusalem, F. : Muskelerkrankungen
Suttgart : Thieme-Verlag (1979)

- 23 Juhlin-Dannfelt, A., Ahlorg G., Hagenfeldt, L.,
Jorfeldt, L., Felig, P.:
Influence of ethanol on splanchnic and skeletal
muscle substrate turn over during prolonged
exercise in man.
Am J Physiol 233, 3 : 195 - 202 (1977)
- 24 Kahn, L.B. and Meyer J.S.:
Acute Myopathy in Chronic Alcoholism
Am J Clin Pathol 53 : 516 (1970)
- 25 Karlson, P.: Biochemie
Thieme-Verlag, Stuttgart (1967).
- 26 Klinkerfuss , G., Bleisch, V., Dioso, M.M.,
Perkoff, G.T.:
A Spectrum of Myopathie Associated with Alcoholism
II. Light an Electron Microscopic Observations
Ann Int Med 67, 3 : 493 - 510 (1967)
- 27 Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Pharmakologie
Thieme-Verlag, Stuttgart (1964).
- 28 Lafair, J.S., and Myerson, R.M.:
Alcoholic myopathy with special reference to the
significance of creatine phosphokinase.
Arch. Intern. Med. 122 : 417 - 422 (1968).
- 29 Laureno, R. : Letter
N Engl J Med 301, 22 : 1239 (1979)
- 30 Loughridge, L.W., Leader, L.P., and Bowen, D.A.L.:
Acute renal failure due to muscle necrosis in
carbon-monoxide poisoning
Lancet 7042 , Vol. 2: 349 - 351 (1958).

- 38 - Literaturverzeichnis

- 31 Lutterotti, A.v. : Probleme der Frühdiagnose
des Delirium tremens
MMW 106: 2203 (1964)
- 32 Lynch, P.G. :
Acute Cardiomyopathie with rhabdomyolysis in
chronic alcoholism
J Neurol Sci 9 : 449 (1969)
- 33 Maucall, E.L., Mc Entee W.J., Hirschhorn A.M.,
Gonyea E.F.:
Proximal Muscular weakness and Atrophy in the
Chronic Alcoholic
Am Acad Neurol Progr 16 : 301 (1966)
- 34 Mc Ardle, B. :
Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown
Clin. Sci. 10 : 13 - 17 (1951)
- 35 Meyer-Betz, F.:
Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskel-
lähmungen verbundenen Fall von Haemoglobinuria.
Dtsch. Arch. klin. Med. 101 : 85 (1911)
- 36 Müller, P., Regli, F., Meyer, F.:
Die alkoholische Myopathie
Dtsch. Med. Wschr. 93, 21 : 1043 (1968)
- 37 Müller-Fahlbusch, H.:
Frühsymptome des chronischen Alkoholismus
MMW 107 : 1196 (1965)
- 38 Mumenthaler, M.: Neurologie
Thieme, Stuttgart (1970)

- 39- Literaturverzeichnis

- 39 Munsat, T.L.: A standardized forearm ischemic exercise test.
Neurology 20 : 1171 - 1178 (1970).
- 40 Neundörfer, B.: Alkoholische Polyneuropathie, klinisches Bild und elektromyographische Ergebnisse
Fortschr. Neurol. Psychiat. 40, 5 : 270- 286 (1972)
- 41 Nygren, A.:
Serum Creatine Phosphokinase Activity in Chronic Alcoholism in Connection with Acute Alcohol Intoxication.
Acta Med Scand Vol 179, 5 : 623
- 42 O'Brien : Alcoholic Myopathy
Brit Med J 4 : 785 - 86 (1969)
- 43 Perkoff, G.T., Hardy, P., Valez-Garcia, E.:
Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism.
N Eng J Med 274: 1277 - 1285 (1966)
- 44 Perkoff, G.T., Sioso, M.M., Bleisch, V., Klinkerfuss, G.: A spectrum of myopathy associated with alcoholism. Ann. Intern. Med. 67 :
481 - 492 (1967)
- 45 Perkoff, G.T.: Alcoholic myopathy
Annu Rev Med 22 : 125 - 132 (1971)
- 46 Pittman, J.G., Decker, J.W.:
Acute and chronic myopathy associated with alcoholism.
Neurology 21 : 293 - 296 (1971)

- 47 Puszkin, S. and Rubin, E.: Effects of ADP,
Ethanol and Acetaldehyd on the Relaxing Complex
of Human Muscle and Its Adsorption by Polystyrene
Particles.
Arch Biochem Biophys 177: 574 - 84 (1976)
- 48 Rubenstein, AE, Wainapel, SF : Acute hypokalemia
myopathy in alcoholism: a clinical entity.
Arch Neurol 34 : 553 - 555 (1977)
- 49 Rubin, E., Katz, A.M., Lieber, C.S., Stein, E.P.,
Puszkin, S.:
Muscle Damage Produced by Chronic Alcohol consumption
Am J Pathol 83, 3 : 499 - 516 (1976)
- 50 Rubin , E.: Alcoholic Myopathy in Heart and
Skeletal Muscle
N Eng J Med Vol 301, 1 : 28 - 33 (1979)
- 51 Rubin, E.: Letter
N Eng J Med 301, 22 : 1239 (1979)
- 52 Schimrigh, K., Mertens, H.G., Ricker, K., Führ, J.,
Eyer, P., Pette, D.: Mc Ardle-Syndrom (Myopathie
bei fehlender Muskelphosphorylase)
Klin. Wschr. 45: 1 (1967)
- 53 Schnack, H., Wewalka, F., Obiditsch-Mayer, J.:
Akute Myonekrose nach Alkoholintoxikation
Dtsch. Med. Wschr 86: 391 - 94 (1961)
- 54 Schutta, H.S., Kelly, M.A., Zacks, S.J.:
Necrosis and Regeneration of Muscle in Paroxysmal
Idiopathic Myoglobinuria: Electron Microscopic
Observations
Brain 92: 191 - 202 (1969)

- 55 Seneviratne, B.J.B.: Acute cardiomyopathy with
 rhabdomyolysis in chronic alcoholism.
 Brit. Med. J 4 : 378 - 80 (1975)
- 56 Serratrice, G. , Toga, M., Roux, H.: Chronic
 proximal syndromes of alcoholic etiology.
 (With respect to 14 cases). Fr. Presse Med.
 74: 1721 (1966)
- 57 Solms, H.: Alcoholism in Europe
 Ann. N.Y. Acad. Sci 273 : 21- 26 (1976)
- 58 Song, K., Rubin, E.: Ethanol Produces Muscle
 Damage in Human Volunteers
 Science 175 : 327 - 28 (1972)
- 59 Stahl, J., Reichel, G., Mühlau, G., Greger, J.,
 Degenhardt, Th.: Alkoholbedingte Schäden an Nerv
 und Muskel
 Zschr. inn. Med. 35, 5: 149 - 53 (1976)
- 60 Valaitis, J., Pilz, C.G., Oliner, H., Chomet, B.:
 Myoglobinuria, myoglobinuric nephrosis and alcoholism.
 Arch. Path. 70 : 195 - 202 (1960)
- 61 Victor, M., Adams, R.D.: "Alcohol" in Harrison's
 Principles of Internal Medicine.
 Mc Graw-Hill, New York (1980)
- 62 Walton, J.N.: Disorders of Voluntary Muscle
 Churchill Livingstone, Edinburgh (1974)
- 63 Worden, R.E.: Pattern of Muscle and Nerve Pathology
 in Alcoholism
 Ann. N.Y. Acad. Sci 273: 351- 59 (1976)

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Professor Dr. F. Láhoda
für die Überlassung des Themas
sowie für seine jederzeit freund-
liche Unterstützung und wissen-
schaftliche Anregung danken.

Lebenslauf

Am 10. September 1950 wurde ich als Sohn des Schreinermeisters Hans Pellkofer und seiner Frau Mathilde in Pilsting /Niederbayern geboren.

Nach Volksschule, Gymnasium und Reifeprüfung im Juli 1969 nahm ich im Sommersemester 1970 das Medizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München auf. Dort legte ich im Sommersemester 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Wintersemester 1972/73 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach Abschluß des medizinischen Staatsexamens im Juni 1976 war ich als Medizinalassistent zunächst in der Privatklinik Dr. Schindlbeck, Herrsching, später in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Peissenberg tätig.

Die Approbation erhielt ich am 31. Oktober 1977.

Seit Mai 1978 bin ich als Assistent an der Neurologischen Universitätsklinik im Klinikum Großhadern tätig.

